

**Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet**

# **Effekt av tilskudd med umettede fettsyrer blant barn med AD/HD og AD/HD relaterte symptomer**

Prosjektoppgave ved profesjonsstudiet i medisin,  
seksjon for psykiatri, UiO

Bente Flaten  
23.10.2009

# Effekt av tilskudd med umettede fettsyrer blant barn med AD/HD og AD/HD relaterte symptomer

SAMMENDRAG (ABSTRACT) .....	2
<i>Background</i> .....	2
<i>Method</i> .....	3
<i>Results</i> .....	3
<i>Conclusion</i> .....	3
INNLEDNING .....	3
<i>Symptomer</i> .....	3
<i>Etiologi</i> .....	4
<i>Behandling</i> .....	5
<i>Fettsyrenes funksjon i sentralnervesystemet</i> .....	6
<i>Omega-6/omega-3-ratio</i> .....	7
<i>Omega-3 insuffisiens</i> .....	7
<i>Nivå av umettede fettsyrer hos barn med AD/HD</i> .....	8
METODE .....	9
RESULTATER .....	10
<i>Oversiktsartikler</i> .....	10
<i>Randomiserte kontrollerte studier</i> .....	13
DISKUSJON .....	16
<i>Gutter vs jenter, AD/HD vs AD/HD Inattentive Type</i> .....	16
<i>Komorbiditet</i> .....	16
<i>Fettsyre-insuffisiens</i> .....	17
<i>Bivirkninger</i> .....	17
<i>Frafall</i> .....	18
<i>Placebo</i> .....	18
<i>PUFA-tilskudd vs medikamentell behandling</i> .....	19
OPPSUMMERING: .....	20
LITTERATURHENVISNINGER .....	21

## Sammendrag (Abstract)

### Background

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD) is characterized by hyperactivity, impulsivity and inattentiveness. Traditional treatment is stimulant medication, psychotherapeutic measures and behaviour modification. The etiology is multifactorial, but a main factor is deficiency of dopaminergic transmission. Certain longchained polyunsaturated fatty acids, PUFAs (AA, EPA, DHA), are important factors in neurotransmission and cortical functions like attentiveness, motivation and emotions and the effect may be mediated through dopaminergic transmission systems. This may serve as a background for the hypothesis that PUFA supplementation can restore the imbalance of dopaminergic transmission seen in children with AD/HD.

## Method

Searches were performed in Cochrane Library, PubMed and Nutrition and Science. One systematic review, two reviews and three randomized controlled trials were included in this project assignment.

## Results

The systematic review by Ross et al<sup>17</sup> concludes that there is no significant difference between PUFA supplementation and placebo in AD/HD, but with a possible moderate effect on attentiveness and hyperactivity in developmental coordination disorder, DCD. Sinn et al<sup>27</sup> and Johnson et al<sup>28</sup> found a significant improvement with PUFAs over placebo, but not on all parameters.

## Conclusion

Omega-3 and omega-6 fatty acids, may with the right composition, give clinical benefits in some children, although the overall effect of PUFAs on AD/HD symptoms is currently not convincingly demonstrated. The clinical benefits is at present not at the same level as drug treatment.

New studies are warranted, especially to identify subgroups of children who may benefit from PUFA or the combination of PUFAs and drugs.

# Innledning

## Begrunnelse for valg av tema

Alternativ behandling av ulike medisinske tilstander er et tema mange pasienter er svært opptatte av. For tilstanden AD/HD er forslagene mange, bl.a ulike diett-tiltak. Et av disse diett-tiltakene er tilskudd av umettede fettsyrer, og produkter som Eye-Q og Efamol lover sterk reduksjon i symptomer assosiert med AD/HD. Målet med denne oppgaven er å systematisere forskning som er gjort rundt dette temaet for å se om det virkelig er slik at umettede fettsyrer har noen plass i behandlingen av barn med AD/HD. Problemstillingen blir derfor:

”Kan tilskudd av umettede fettsyrer blant barn med AD/HD redusere symptomer som hyperaktivitet, impulsivitet og konsentrasjonsproblemer, og er denne reduksjonen klinisk relevant?”

## Om AD/HD

### Symptomer

AD/HD står for Attention Deficit / Hyperactivity Disorder og er kjennetegnet ved symptomene hyperaktivitet, impulsivitet og konsentrasjonsproblemer. Tilstanden kan igjen deles inn i tre undergrupper. Dette er

1. AD/HD kombinert type som oppfyller kriteriene stilt i A1 og A2 i DSM-IV under AD/HD<sup>1</sup>, dvs viser både tegn på uoppmerksomhet (A1) og hyperaktivitet/impulsivitet (A2).
2. AD/HD uoppmerksom type (AD/HD Inattentive Type) som oppfyller kriteriene under A1, men ikke A2.
3. AD/HD hyperaktiv/impulsiv type som oppfyller A2, men ikke A1.

DSM-IV krever også at noen av symptomene var tilstede før 7-årsalder, viser seg i flere situasjoner, at de er et klinisk betydningsfullt problem (sosialt eller skolemessig) og at de ikke kan forklares av annen utviklings,- mental, el psykotisk forstyrrelse eller schizofreni.

Hyperaktivitet innebærer at barnet har et aktivitetsnivå over det som regnes som normalt i forhold til alder og kjønn. Dette kan arte seg på flere måter, alt fra at barnet beveger seg hele tiden eller vandrer rundt i rommet til stadig småplukking på klær eller at barnet snakker svært mye. Et hovedproblem ser ut til å være redusert evne til å tilpasse atferden til de krav den ytre situasjonen stiller<sup>2</sup>.

Impulsivitet kan vise seg i form av et barn som handler uten å tenke seg om og ikke greier å vente på tur. Han eller hun avbryter gjerne andre i både lek og samtale, og impulsiviteten kan dermed gi konsekvenser for godt samspill med venner og foreldre. Stadig nye ideer detter inn i hodet til barnet og gjennomføring av oppgaver kan bli problematisk.

Konsentrasjonsproblemene kan også sies å dreie seg om redusert oppmerksomhetsevne. Det er flere sider ved oppmerksomhet: Selektiv, vedvarende og delt<sup>3</sup>. Selektiv oppmerksomhet er evnen til å fokusere på en ting om gangen. Vedvarende oppmerksomhet innebærer å kunne konsentrere seg om noe over lengre tid, og særlig denne ser ut til å svikte hos barn med AD/HD. Til sist har vi delt oppmerksomhet som er evnen til å "ha mange baller i lufta", å kunne planlegge og å legge en strategi. Et annet ord for dette er eksekutiv funksjon og styres i stor grad av frontallappene i hjernen. Det handler om evnen til å ha en overordnet plan og mål og å kunne sortere informasjon.

Komorbiditet er hyppig ved AD/HD. Ca 70% av barna med AD/HD har tilleggslidelser<sup>4</sup>. Dette er oftest atferdsforstyrrelser, depresjon, angsttilstander, spesifikke språk-/lærevansker, motoriske problemer, autistiske symptomer og tics. De kan oppstå uavhengig av AD/HD-tilstanden, som en konsekvens av denne eller i en kombinasjon.

## **Etiologi**

Årsaken til AD/HD er multifaktoriell. Arv er en av disse faktorene. Man ser nemlig høyere konkordans blant eneggede enn toeggede tvillinger. Videre tyder adopsjonsstudier på at utviklingen av AD/HD har et genetisk aspekt, at det ikke bare er snakk om felles miljøfaktorer<sup>2</sup>. Molekylærgenetiske studier har vist endringer i nerveceller eller andre celler, særlig knyttet til dopamin. Man har funnet avvik på dopaminreseptoren DRD-4, noe som vil gi nedsatt effekt av dopamin i noen områder i hjernen. Videre ser man avvik i genet som har å gjøre med transport av dopamin tilbake i nervecellen og avvik i andre transmittersystemer, som noradrenalin-systemet, er også mulig<sup>2</sup>. Ved PET-scanning er det også påvist redusert blodgjennomstrømning i frontal-cortex og basalganglier, mulig pga svikt i dopaminreseptorene<sup>2</sup>. Mht gener er det også viktig å huske på at de påvirker hvordan næringsstoffer absorberes og nyttiggjøres, samtidig som ernæring påvirker gener tilbake<sup>5</sup>.

Pre- og perinatale faktorer kan også spille en rolle i utviklingen av AD/HD. Det dreier seg om komplikasjoner under fødsel, prematuritet, forstyrret cellevandring i fosterlivet og røyk og alkohol under svangerskapet.

Miljøgifter som bly har også vært satt i sammenheng med økt risiko for utvikling av AD/HD. Tilførte substanser som E-stoffer, sukker, kasein, gluten og umettede fettsyrer er forsøkt satt i sammenheng med AD/HD-utvikling.

Psykososiale faktorer kan ikke alene sies å forårsake AD/HD, men kan på flere måter virke inn på tilstanden. Bl.a sees alvorligere grad av sykdommen og flere komorbide tilstander blant barn med belastende familieforhold. Dette kan altså påvirke utviklingen av tilstanden, og dersom barnet har noen pre- eller perinatale risikofaktorer, kan psykososiale forhold ha stor

betydning for utviklingen. Arvefaktoren vil bety at en eller begge av foreldrene, eller evt. søsken til barn med AD/HD har tilstanden selv. Dette kan gi mangel på stabilitet og påvirke utviklingen av tilstanden hos barnet.

## **Behandling**

Behandlingen av AD/HD har tradisjonelt bestått av medikamentell behandling og individuell psykologisk hjelp i form av rådgivning og kognitive metoder.

Medikamentell behandling består av:

- Sentralstimulerende midler: Racemisk amfetamin og Metylfenidat. Begge øker frigjøringen av dopamin og noradrenalin i nervecellene, hemmer enzymet monaminoxidase som bryter ned dopamin og øker aktiviteten til tyrosine hydroksylase slik at cellens egen produksjon av dopamin øker. Metylfenidat hemmer reopptak av dopamin i nervecellen, mens amfetamin hemmer reopptak av noradrenalin. Tilgjengeligheten av noradrenalin og dopamin øker altså i enkelte områder i hjernen.
- Atomoxetin: hindrer reopptak av noradrenalin i nervecellene.
- Andre: Trisykliske antidepressiva, Klonidin (lite i bruk).

Medikamentell behandling gir bedring i kjernesymptomene ved AD/HD. Sentralstimulerende midler har også vist å kunne redusere aggressivitet og opposisjonell atferd i tillegg til å bedre skoleprestasjoner<sup>6</sup>.

Medikamentell behandling har en effekt hos 75 % av barna med diagnosen AD/HD. Disse ser ut til å få en reduksjon i symptomer på 50 %, noen til og med en normalisering av symptomene<sup>7</sup>, dvs at de befinner seg innenfor spredning som ansees for normalt blant "friske".

I tillegg til medikamentell behandling er andre tiltak rettet mot hjem og skole en del av behandlingen<sup>6</sup>.

- For barn med atferdsvansker er Parent Management Training (PMT) eller foreldretrening og også trening på atferdsmodifisering anvendt i klasserommet nyttige supplement. Begge tiltak går ut på opplæring i bruk av positiv oppmerksomhet og ros, bruk av merker som belønning og grensesetting (eller time out). Webster-Stratton programmet er et annet slikt behandlingsprogram. Ved store atferdsvansker kan MST (multisystemisk terapi) være nødvendig, en mer omfattende tiltaksmodell som tar for seg alle områder av barnets eller ungdommens behandling, dvs både medikamentell, fritidsaktiviteter, familierapi, intensiv PMT, tilrettelegging av tiltak på skolen og individuell støtteterapi.
- Familierapeutisk intervensjon for å dempe spenningsnivået som ofte fins i disse familiene og individuell psykoterapi som f.eks kognitiv atferdsterapi kan også være en del av behandlingen.
- Tiltak på skolen er oftest nødvendig. Det gjelder mer generelt hjelp med konsentrasjonsproblemer og innlæring, men også spesifikk hjelp i ulike fag og til regulering av atferd. Skoletimene må legges opp oversiktlig, ut fra elevens faglige forutsetninger og gjerne en individuell opplæringsplan. Tett oppfølging er nødvendig hos de fleste av disse barna.

## Hvorfor kan umettede fettsyrer ha en effekt på symptomene som sees ved AD/HD?

### Fettsyrenes funksjon i sentralnervesystemet

Noen umettede fettsyrer er essensielle for mennesket, dvs de må tilføres gjennom det vi spiser fordi vi ikke kan danne disse selv. Det gjelder alfa-linolensyre (ALA) og linolsyre (LA). Disse gir opphav til hver sin "familie" av fettsyrer, nemlig henholdsvis omega-3 og omega-6-familien. Selv om vi ikke kan danne disse fettsyrene selv, kan vi desaturere og forlenge dem (figur 1). Men vi kan ikke konvertere en omega-3 fettsyre til omega-6 eller motsatt.

Nervesystemet har et svært høyt lipidinnhold. Selve hjernen består av 50-60 % lipider, og flerumettede fettsyrer (PUFAs) står for 35 % av dette. De umettede fettsyrene vi finner i høyest konsentrasjon er arakidonsyre (AA) og docosahexaensyre (DHA)<sup>8</sup>. Dihomogammalinolensyre (DGLA) og eicosapentaensyre (EPA) er også viktige fettsyrer i nervesystemet. Fettsyrene inngår i alle cellemembraner. Fettsyrenes tredimensjonale

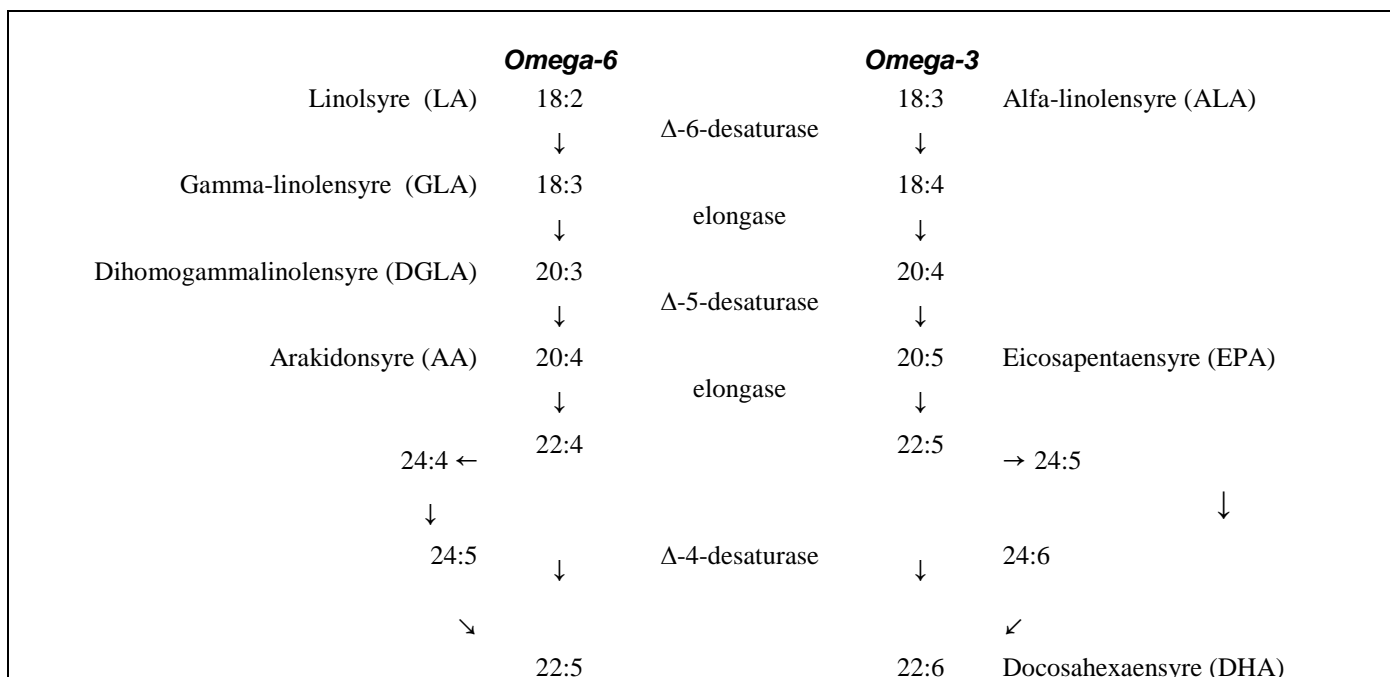
struktur bestemmes av grad av desaturasjon. Dette gir ulike "knekk" i strukturen, noe som er essensielt for fluiditeten i og dermed for funksjonen til cellemembranen og dens bestanddeler. Fettsyrene er ikke bare byggesteiner i nervesystemet, de har også innvirkning på funksjon. Som deler av cellemembranen kan de virke inn på mange systemer. De flerumettede fettsyrene (PUFA) virker inn på både cAMP-systemet med adenyl cyclase, phosphoinositide signalveien og fosfolipase C (PLC) og har også innvirkning på fosfolipase D (PLD) og fosfolipase A2 (PLA2). Dermed kan signaltransmisjonssystemer som benytter både serotonerg, adrenerg og dopaminerg transmisjon påvirkes av PUFA. Effekten omega-3 har på serotonerge og noradrenerge systemer kan kanskje forklare sammenhengen mellom omega-3 status og aggresjons og stemningslidelser<sup>2</sup>. At AD/HD har en komorbiditet med disse tilstandene taler for en fellesnevner i patogenesen, noe omega-3 kanskje kan være.

Når fettsyrer frigjøres fra cellemembranen kan de også være forløpere for eikosanoidene. Fettsyrer fra de to omega-familiene har svært ulike egenskaper. Fra omega-6 familien kommer høyinflammatoriske og protrombotiske signalstoffer, mens fra omega-3 familien dannes antiinflammatoriske og antitrombotiske stoffer<sup>9</sup>. Vi ser altså at fettsyrene langt fra er nøytrale byggesteiner i nervesystemet og at sammensetningen av omega-3 og omega-6 (dvs ratioen) ikke er likegyldig.

Tabell over forkortelser og hva de betyr

Forkortelse	Betydning
AA	Arakidonsyre
AC	Adenyl Cyclase
ALA	Alfa-linolensyre
cAMP	Syklisk AMP
DGLA	Dihomogammalinolensyre
DHA	Docosahexaensyre
DPA	Docosapentaensyre
LA	Linolsyre
LF-PUFA	Langkjedet, flerumettet fettsyre
PLA2	Fosfolipase A2
PLC	Fosfolipase C
PLD	Fosfolipase D
GLA	Gammalinolensyre
EPA	Eicosapentaensyre
PUFA	Flerumettet fettsyre

Tabell 1



Figur 1, fra Haag <sup>8</sup>. Forlengelse og desaturering av fettsyrefamiliene.

### Omega-6/omega-3-ratio

Sammensetningen av PUFA i cellemembranen er i stor grad avhengig av dietten. Den vestlige dietten har endret seg i retning av høyt innhold av omega-6 fettsyrer. Mens ratioen mellom de to fettsyrefamiliene opprinnelig var 1:1, er den i dag kanskje nærmere 12:1 (omega-6/omega-3)<sup>9</sup> eller 15:1<sup>10</sup>. Den optimale ratioen omega-6/omega-3 er avhengig av alder og det er ikke full enighet om hva denne bør være. Både 2:1, 3:1<sup>9</sup> og ca 4:1<sup>8;10</sup> er foreslått. Sikkert er det at den hvert fall bør være lavere enn det vi ser idag. Fordi fettsyrer fra de to familiene har forskjellige egenskaper er endringen av ratioen av stor betydning. ALA kan omdannes til EPA og DHA, men bare når ratioen omega-6/3 er lav. Ellers er nemlig enzymene allerede mettet fordi de to familiene konkurrerer om samme enzymer og omdanning til disse viktige omega-3 fettsyrene forhindres (figur 1).

### Omega-3 insuffisiens

Mangel på omega-3 fettsyrer har mange konsekvenser. For det første øker omega-6 innholdet i membranen kompensatorisk<sup>8;11</sup>. DHA er en svært viktig fettsyre i utviklingen av visuell og kognitiv funksjon i fosterlivet, og mangel er assosiert med lavere mental utvikling og dårligere læringsevne<sup>8</sup>. Samme publisasjon indikerer redusert tetthet av dopamin<sub>2</sub>-reseptorer og lavere nivå av dopamin i cerebral cortex ved omega-3 insuffisiens.

På en omega-3/omega-6 balansert diett er det funnet at mengden DHA i frontal-cortex er høyere enn i andre områder av hjernen, og at frontal-cortex også påvirkes mer av ALA insuffisiens<sup>11</sup>. Flere oppgaver rundt læring, som f.eks evne og motivasjon hemmes ved ALA-insuffisiens. Videre er ALA-insuffisiens vist i rottestudier å føre til abnormaliteter i mesokortikale og mesolimbiske dopaminerge systemer<sup>11</sup>. Mens det mesokortikale systemet som er involvert i kognitive funksjoner blir hypofunksjonelt, blir det mesolimbiske som har å gjøre med motivasjonsatferd og emosjonelle funksjoner hyperfunksjonelt. Basert på dette at dopamin har en kjent rolle i oppmerksomhet, motivasjon og emosjon, framsetter Chalon et al hypotesen om at atferdsmessige symptomer på omega-3 insuffisiens medieres gjennom

nettopp disse dopaminerge systemer<sup>11</sup>. De fant, etter å ha hatt rotter på omega-3 insuffisient diett, at nivået av dopamin sank betydelig i frontal cortex og ble lett redusert i striatum. Dette peker mot at PUFA-insuffisiens kan spille en rolle i endring i motivasjon, belønningsrespons og læreevne. Spørsmålet er om omega-3 kan rette opp dopamin-svikten? Forskning tyder på at dette går hos noen<sup>5</sup>.

Arbeidsminnet er også påvirket av omega-3 nivået, og nettopp arbeidsminnet er et sentralt område hvor det svikter hos barna med AD/HD<sup>5</sup>.

Sett i sammenheng med at AD/HD er en svikt i dopamintransmisjonen og at man ser redusert blodgjennomstrømning i frontal-cortex og basalganglier hos disse barna (jfr avsnitt om etiologi), kan man her ane en sammenheng mellom de symptomene man ser ved AD/HD og ubalanse/mangel på visse fettsyrer. AD/HD er jo også sagt å være en svikt i eksekutive funksjoner (en frontallapps-funksjon), og ved ALA-insuffisiens er det nettopp dette området som særlig rammes.

### **Nivå av umettede fettsyrer hos barn med AD/HD**

Det er ikke nødvendigvis noen motsetning mellom tradisjonelle årsaksmodeller for AD/HD og teorien om at umettede fettsyrer spiller inn i etiologien, jfr Chalon et al og sammenhengen mellom dopaminerge transmisjonssystemer og fettsyrer<sup>11</sup>. AD/HD er en defekt i neurotransmisjon, og neurotransmisjon er avhengig av fettsyrer. Kanskje kan PUFA mangel forsterke en allerede sviktende dopaminerg neurotransmisjon? Hva som fører til denne PUFA deficitten er imidlertid uklart. Det kan være mangel allerede i matinntaket, eller absorpsjonen av PUFA eller deres forløpere, det kan være dårligere evne til å omdanne forløpere til LF-PUFA, gal inkorporering av PUFA i membran eller økt ekstraksjon av PUFA fra membranen<sup>11</sup>.

I en oversiktsartikkel viser Richardson og Puri<sup>12</sup> at fettsyremangel kan forklare en del fenomener ved AD/HD som svikt i neurotransmisjon alene ikke kan. Dette er f.eks faktorer som at gutter hyppigere er affisert (gutter er mer sårbare for LF-PUFA insuffisiens enn jenter<sup>13</sup>). Små fysiske abnormaliteter, søvnvansker, hyppige andre somatiske symptomer som hodepine og magesmerter, emosjonelle forstyrrelser og humørforstyrrelser (angst, depresjon), motoriske koordineringsproblemer og lettere neurologiske tegn er også satt i sammenheng med mangel på LF-PUFA og sees med overhyppighet hos barn med AD/HD. I tillegg sees en overhyppighet av allergi og atopiske tilstander blant disse barna. Ved disse sistnevnte tilstandene er det en redusert effekt av delta-6 desaturase enzymet og dermed redusert omdannelse av essensielle fettsyrer til LF-PUFA. Ved fettsyremangel eller ubalanse i omega-3/omega-6 ratioen påvirkes responsen hos T-lymfocyttenes th1- og th2-celler og tarmfloraen<sup>5</sup>. I tillegg fungerer omega-6 proinflammatorisk, og denne er ofte i overskudd i dagens kosthold. Resultatet blir økt atopi, autoimmunitet og infeksjoner<sup>5</sup>.

Fettsyremangel er også foreslått som bidragende til dysleksi og autisme<sup>5</sup>, tilstander som hyppig sees som komorbiditet til AD/HD. I en studie ved Purdue university fant de at barn med AD/HD nettopp hadde mer allergi og andre helseproblemer enn kontrollene og at de utviste kliniske tegn på fettsyremangel som tørste, hyppig vannlatning, tørr hud og tørt hår<sup>5</sup>. Allerede i 1981 fant Cloquhoun lignende funn<sup>14</sup>. Videre fant de reduserte nivåer av AA, EPA, DHA i blod og økt DPA i membranen på røde blodceller. Det var derimot ingen mangel av de essensielle fettsyrene ALA og LA, noe som peker i retning av at det er omgjøringen til EPA og DHA som er problemet. Lignende funn mht symptomer på insuffisiens av essensielle fettsyrer ble gjort av Stevens et al i 1995<sup>15</sup>. De fant også at barn med AD/HD hadde lavere



nivå av AA, EPA og DHA i plasma enn kontrollene. Gjennomsnittlig omega-3 innhold var lavere, men ingen forskjell ble funnet i gjennomsnittlig nivå av omega-6. Dette gir totalt en økt omega-6/omega-3 ratio hos barna med AD/HD i denne studien. Hos en undergruppe av barna med AD/HD som viste mange tegn på EFA insuffisiens, ble nivåene av AA og DHA i plasma målt signifikant lavere. Fordi LA nivå ikke var forskjellig mellom AD/HD gruppen og kontrollene er primær insuffisiens av omega-6 lite sannsynlig. Lavt omega-3 inntak kunne ikke motbevises, særlig siden man fant høyere nivå av DPA hos AD/HD-gruppen, og økt DPA er blant kjennetegnene for omega-3-insuffisiens. Kanskje er omgjøringen til langkjedete umettede fettsyrer fra forløperne problemet, men ikke alle langkjedete PUFA var forskjellig i nivå slik at det ikke kan være eneste forklaring. At omgjøringen er problemet var også Colquhoun et al<sup>14</sup> inne på da de fant at søsken til barn med hyperaktivitet ikke nødvendigvis viste samme tegn til fettsyremangel slik at dietten ikke kunne være eneste problemet, jfr Richardson<sup>5</sup>. Men diett og metabolisme er faktorer det ikke er så lett å ha kontroll over<sup>5</sup>. I tillegg er omega-3 inntaket i dagens samfunn lavt slik at kontrollene heller ikke nødvendigvis er optimale. Stevens et al<sup>15</sup> foreslår også at økt metabolisme av spesifikke fettsyrer som AA og DHA kan være årsak til fettsyre-insuffisiensen, evt hemmet systemisk el cellulær transport.

Totalt sett er PUFA-nivået i blod hos barn med AD/HD funnet å være redusert, men mønstrene i reduksjonen varierer mellom studiene<sup>5</sup>.

## Metode

Søkestrategi:

Jeg gjorde søk i PubMed, Cochrane Library og Nutrition and Science. Søkeordene som ble brukt var "attention deficit disorder with hyperactivity", "AD/HD", "attention deficit hyperactivity disorder" og "attention deficit hyperactivity disorders" kombinert med "fatty acids, unsaturated", "fatty acids" og "fatty acid". Disse søkeordene inkluderte Mesh-betegnelsen. I PubMed ble det lagt til begrensning i søket til RCT og review. Søket i Cochrane library resulterte i 1 review og 14 clinical trials. I PubMed ble resultatet 55 treff, hvorav 40 var reviews. Søket i Nutrition and Science ga 38 treff.

Det er gjort en studie ved Drottning Silvias Barn och ungdomssjukhus i Gøteborg. Artikkelen ble tilsendt ved personlig kommunikasjon. Ved nytt søk i PubMed våren 2009 på forfatternavn ble denne studien funnet i sin helhet.

Bacheloroppgave av Hjelkrem ble funnet ved personlig kommunikasjon.

Inklusjonskriterier/strategi:

Målet var å finne gode systematiske oversikter om effekten av umettede fettsyrer i behandling av AD/HD og i tillegg finne de RCT'ene som ikke var inkludert i systematiske oversikter for å kunne kritisk vurdere disse alene. Treffene i søket ble vurdert ved å lese abstracts der tittelen tydet på relevans i forhold til problemstillingen. Dette gjaldt nesten alle treffene. Der abstractet tilsa det, ble fullteksten gjennomgått for å se hvilke og hvor mange RCT'er som var inkludert i de enkelte reviews og hvor stor del av artikkelen som omhandlet AD/HD. Det var et kriterie at artikkelen omhandlet AD/HD separat og hadde et rimelig stort avsnitt om AD/HD. Da mange av reviews hadde med de samme RCT'er, ble de inkludert som hadde med et rimelig antall, som inkluderte RCT'er av nyest utgivelse og som samlet sett tok for seg flest RCT'er. I tillegg måtte oversikten inneholde et klart metodekapittel. Dette resulterte i to reviews som møtte alle kriterier, hvorav bare 1 kan sies å være systematisk oversikt. Av RCT'er som da ikke var inkludert var det kun 1<sup>27</sup>. Jeg valgte allikevel å vurdere

Durhamstudien<sup>18</sup> separat selv om den var omtalt i en oversiktsartikkel, grunnet at denne er en av de mest sentrale og omtalte artikler om dette temaet. I tillegg kom altså en RCT via personlig kommunikasjon og også bacheloroppgaven fra Hjelkrem som ble tatt med under reviews.

Til slutt ble referanselister i de utvalgte artiklene gjennomgått for å velge ut bakgrunnsstoff.

Total inklusjon: 3 oversikter (1 systematisk), 3 RCT'er. Disse, med unntak av de ikke-systematiske oversiktene, ble vurdert vha sjekklister for systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte forsøk på kunnskapssenterets hjemmeside<sup>16</sup>.

## Resultater

### Oversiktsartikler

Tabell 2 oppsummerer resultatene fra studiene inkludert i den systematiske oversikten av Ross et al<sup>17</sup>. Studiene forfatterne her har tatt for seg er forskjellige både mht diagnose og tilskudd som er gitt, og også noe i forhold til utfallsmål. Dette gjør dem selvsagt vanskelige å sammenligne. Forfatterne har da heller ikke gjort en fullstendig metaanalyse, men kun et utforskende forest-plot. I de studiene de har valgt å slå sammen er populasjonene nokså like, tiltakene derimot, spesielt i Durham-studien<sup>18</sup>, skiller seg klart i mengde EPA (og noe DHA) gitt til deltakerne. Med tanke på hvor stor betydning nettopp mengden EPA har vist seg å ha i studier omkring dette temaet<sup>5</sup> er det mulig at en sammenligning som er gjort her ikke har så mye for seg. Utfallsmålet er derimot likt og kan sammenlignes. Kvaliteten på de inkluderte studiene er vurdert etter Jadad. Det er kun vurdert det som er publisert, og ikke det i studiene som evt ikke ble publisert. Man kan også spørre seg om ikke forfatterne burde gjort søk i Cochrane Library når de gjør søk på RCT'er. Det er allikevel sannsynlig at Ross et al<sup>17</sup> har fått med seg de viktigste studiene rundt temaet fettsyrer og AD/HD. Selv om ikke upubliserte artikler er søkt etter, eller det er gjort noe forsøk på fullstendig gjennom søking av referanselister eller kontaktet andre fagpersoner, har de fått med både studier med positivt og negativt resultat og kan ikke sies å være rammet av publikasjonsbias. Forfatterne konkluderer med at umettede fettsyrer (omega-3) ikke er bedre enn placebo hos barn med klinisk diagnostisert AD/HD, men kan ha noe effekt hos barn med symptomer på oppmerksomhetssvikt, hyperaktivitet og DCD. Alt i alt inneholder denne systematiske oversikten for få og for forskjellige RCT'er, men er en godt utført systematisk oversikt.

Richardsons oversiktsartikkel "Omega-3 fatty acids in AD/HD and related neurodevelopmental disorders"<sup>5</sup> er ikke en systematisk oversiktsartikkel og vil ikke bli vurdert kvalitativt her. Forfatterens konklusjon kan leses i tabellen. Det samme gjelder en bacheloroppgave av Hjelkrem<sup>19</sup>.

<b>Studie</b>	<b>Inkluderte RCT</b>	<b>Kvalitet</b>	<b>Resultat</b>
Hjelkrem K, 2005 <sup>19</sup>	Aman et al, 1978 <sup>20</sup> Arnold et al, 1989 <sup>21</sup> Stevens et al, 2003 <sup>22</sup> Voigt et al, 2001 <sup>23</sup> Hirayama et al, 2004 <sup>24</sup> Richardson et al, 2002 <sup>25</sup> Richardson and Montgomery, 2005 <sup>18</sup>	Ikke systematisk	Det er ikke mulig ut ifra foreløpige studier å definitivt konkludere med at fettsyre-tilskudd (EyeQ) har effekt.
Richardson AJ, 2006 <sup>5</sup>	Voigt et al, 2001 <sup>23</sup> Richardson and Puri, 2002 <sup>25</sup> Stevens et al, 2003 <sup>22</sup> Hirayama et al, 2004 <sup>24</sup> Richardson and Montgomery, 2005 <sup>18</sup>	Ikke systematisk oversikt	Foreløpige studier indikerer at PUFA-tilskudd kan være nyttig tilleggsbehandling ved AD/HD og relaterte childhood developmental disorders.
Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE, 2007 <sup>17</sup>	Voigt et al, 2001 <sup>23</sup> Hirayama et al, 2004 <sup>24</sup> Richardson and Puri, 2002 <sup>25</sup> Stevens et al, 2003 <sup>22</sup> Richardson and Montgomery, 2005 <sup>18</sup> Amminger et al, 2007 <sup>26</sup>	God kvalitet på oversiktsartikkelen, men inkluderte RCT'er er få og forskjellige mht populasjon og tiltak.	Ingen signifikant forskjell på PUFA vs placebo ved klinisk AD/HD diagnose. Mulig moderat effekt på oppmerksomhet og hyperaktivitet på DCD. Bedre effekt rapportert av lærere enn foreldre. Inkonklusive data på dette tidspunkt.

Tabell 2. Tabell over oversiktsartikler

Studie	Studiedesign	Antall deltakere	Intervensjon	Resultat
Richardson AJ, Montgomery P, 2005 <sup>18</sup>	Randomisert placebo-kontrollert, one-way crossover	117 barn med DCD-type vanskeligheter. 5-12 år. 14,5 % frafall.	1: Aktiv: 80 % fish oil, 20% evening primrose oil: 558 mg EPA, 174 mg DHA, 60 mg GLA, 9.6 mg E-vit pr dag fordelt på 6 kapsler. 2: Placebo: Olivenolje	<b>Periode 1:</b> Motor skills: Ingen signifikant forskjell aktiv gruppe vs placebo gruppe på Movement Assessment Battery for Children. Lesing/staving: Signifikant bedring i aktiv gruppe vs placebo gruppe. AD/HD-relaterte symptomer: Signifikant reduksjon på alle CTRS-L globale skalaer i aktiv gruppe vs placebo. <b>Periode 2:</b> Motor skills: Ingen signifikant forskjell aktiv gruppe vs placebo. Lesing/staving: Aktiv gruppe fra periode 1 viste fortsatte forbedringer over kronologisk alder. Placebo-aktiv crossover gruppe viste lignende bedringer som aktiv gruppe i periode 1. AD/HD-relaterte symptomer: placebo-aktiv crossover gruppe viste reduksjon på CTRS-L skala lignende aktive gruppe i periode 1. Aktiv gruppe viste noe fortsatt forbedring.
Sinn N, Bryan J, 2007 <sup>27</sup>	Randomisert placebo-kontrollert, one-way crossover	167 barn med Conners AD/HD index 2SD over generell befolkning. 7-12 år. 34,7 % frafall	1: PUFA (EPA 93 mg, DHA 29 mg, GLA 10 mg, vit E 1,8 mg) x 6 kapsler+ multivitamin 2: PUFA 3: Placebo: palm oil	<b>Periode 1:</b> Signifikant bedring i PUFA gruppene på 6 av CPRS scores i fh t placebo. Ingen ytterligere effekt av multivitamin. <b>Periode 2:</b> Fortsatt bedring i PUFA gruppene på samme målinger + 1 ny skala. Tidligere placebo gruppe fikk signifikant bedring på 8 av CPRS scores. Ingen signifikant bedring på CTRS i noen av periodene. Totalt: 30-40 % hadde symptombedring på 1 SD etter 15 uker, 40-50 % etter 30 uker.
Johnson M, Östland S, Fransson G et al, 2009 <sup>28</sup>	Randomisert placebo-kontrollert, one-way crossover.	75 barn med AD/HD-diagnose etter DSM-IV, komorbiditet inkludert. 8-18 år. 21 % frafall.	Aktiv: 558 mg EPA, 174 mg DHA, 60 mg GLA, 10,8 mg vitamin E pr dag fordelt på 6 kapsler. Placebo: olivenolje	<b>Periode 1:</b> 26 % respondere (alle gutter) i aktiv gruppe, 7 % (1 gutt, 1 jente) respondere i placebo. Ikke stat.signifikant forskjell i mean-score aktiv vs placebo på AD/HD-RS IV skala. Stat.signifikant forskjell i mean-score på CGI i aktiv vs placebo. <b>Periode 2:</b> 47 % respondere. Responder = over 25 % symptomreduksjon på AD/HD-RS IV skala. Flere respondere i AD/HD Inattentive Type-gruppen.

Tabell 3. Tabell over RCT. CGI (Clinical global impression scale). AD/HD-RS IV (AD/HD rating scale IV). CPRS (Conners parent rating scale). CTRS (Conners teacher rating scale). DCD (Developmental coordination disorder)

## **Randomiserte kontrollerte studier**

Durham-studien<sup>18</sup>:

Formålet med studien er klart definert med spørsmål om hvorvidt PUFA-tilskudd ville gi signifikant bedring i forhold til placebo mht motor skills, lesing/staving og AD/HD-relaterte symptomer. Randomiseringsprosedyren er godt beskrevet og har fordelt de 117 barna likt mht baseline verdier av de tre måleutfallene. Det er derimot ikke beskrevet fordeling mht alder, kjønn el komorbiditet. Nå opererer ikke disse forfatterne med AD/HD-diagnosen men Developmental Coordination disorder (DCD), slik at komorbiditet til AD/HD ikke vil være mulig å gjøre noen vurdering på. Gjennomsnittlig scorer disse barna >1SD på Conners skala, bare 31% (32 barn) hadde score >2SD. Bare de sistnevnte vil evt falle inn under en klinisk AD/HD-diagnose.

Frafallet i denne studien er ca 14,5 %. Dette er akseptabelt, og særlig sammenholdt med de to andre studiene som kommenteres senere i oppgaven er det ganske lavt. Det er heller ingen særlig forskjell i frafall mellom aktiv gruppe og placebo gruppe. Frafallet skyldtes at deltakerne ikke ville delta i ekstra bedømmelses-prosesser og det er ikke rapportert noe om at deltakerne som trakk seg erfarte noe mer bivirkninger enn de andre. Det brukes tre ulike variabler og valid baseline verdi var ikke tilstede for alle inkluderte barn på alle variablene. Alle analyser ble gjort etter intention to treat prinsippet, forutsatt at baseline verdier var tilstede for den variabelen. I denne studien er lærerne veldig aktivt med i utdelingen av kapslene i ukedagene og foreldre i helgene, og compliance var generelt høyt (88,7 % etter 3 mnd, 85,5 % etter 6mnd). Det er klart fordeler med at utdelingen ble organisert slik. Når lærerne selv var mer aktive i prosessen, blir de naturligvis mer involvert og kan lettere bedømme barnas framgang. Det blir vanskeligere for barna å "sluntre unna", og miljøfaktorer i hjemmet (disse barna kommer jo noen ganger fra hjem med urolige forhold) vil spille en mindre rolle. Både høy compliance og lavt frafall kan være et resultat av dette.

For motor skills ble det ikke funnet noen forbedring med PUFA-tilskudd i forhold til placebo. Lesing/staving bedret seg signifikant mer i aktiv gruppe enn i placebo gruppen i periode en, og videre bedring for aktive gruppe i periode 2 over forventet etter kronologisk alder. Når det gjelder selve AD/HD-symptomene ble disse målt med CTRS-L, med signifikant bedring hos aktiv gruppe i forhold til placebo på alle CTRS global scales (Conners' index/restless-impulsive/emotional lability/global index, DSM-IV inattention/hyperactivity/total AD/HD). Som hos Sinn et al<sup>27</sup> (se senere) fant de ikke noen forskjell mht perfeksjonisme og sosial problemer. For aktiv gruppe bedret score-ratene seg >0,5 SD i løpet av de første tre månedene. Av de 32 barna med baseline >2SD avvik på CTRS-L var det etter 3 måneder 24 som falt innunder klinisk område for AD/HD-diagnose. Av de 8 som altså beveget seg ut av klinisk AD/HD-symptomnivå, var 7 fra aktiv gruppe og bare 1 fra placebo-gruppen. Ytterligere forbedringer forekom hos aktiv gruppe i periode 2, og lignende forbedringer hos placebo-aktiv crossover gruppe i periode 2 som aktiv gruppe i periode 1.

Gøteborg studien<sup>28</sup>:

Formålet var i denne studien både å se om tilskudd av fettsyrer kunne redusere kjernesymptomene ved AD/HD og om det var noen forskjeller i effekt i ulike subgrupper mht komorbiditet. Dette ble målt vha AD/HD Rating Scale IV (AD/HD-RS-IV) og Clinical Global Impression scale (CGI). Begge skalaer beskrives som primærvariabel. Forfatterne befinner seg i den situasjonen at man fant statistisk signifikant forskjell mellom aktiv gruppe og placebo i periode 1 bare ved CGI-skala. Det er ikke definert på forhånd hvordan man da skal vurdere om man totalt kan si at fettsyretilskudd er bedre enn placebo, men siden forfatterne konkluderer med at studien er negativ, regner de nok med at begge skalaene måtte vise

forskjell for at resultatet skulle omtales som positivt. Klinisk signifikant effekt (25 % symptomreduksjon på AD/HD-RS-IV) er vist i både placebo gruppen og aktiv gruppe i periode 1, og hos den samlede gruppen i periode 2. Den klinisk signifikante effekten som er vist i periode 1 er ikke statistisk signifikant forskjellig mellom aktiv gruppe og placebo gruppen. Forfatterne har konkludert at 47 % av barna hadde klinisk signifikant effekt av fettsyretilskudd ved slutten av studien, men det er noe uklart om dette er et statistisk signifikant resultat. I konklusjonen påpeker forfatterne nettopp den kliniske effekten, men alt i alt konkluderer de med at studien er negativ i det at forskjell i forhold til placebo ikke er vist.

Randomiseringsprosedyren er ikke beskrevet. Utfallet ble slik at aktiv gruppe og placebo gruppen har ca like mange gutter i hver. Jentene er noe mer ujevnt fordelt, med noe flere i placebo gruppen. Mht fordeling av kombinert type AD/HD og uoppmerksom type har randomiseringsprosessen fungert. Gruppene er derimot ikke like mht komorbiditeter. Skrive,- lesevaner forekommer oftere i placebo-gruppen og barn med autistiske trekk og autisme hyppigere i aktiv gruppe. Johnson et al understreker selv i artikkelen at statistisk styrke svekkes noe av for lite utvalg. Det kan tyde på at det ikke er foretatt styrkeberegninger i forkant av studien, eller at det er gjort, men utvalget allikevel ble for lite. Dette er særlig problematisk i forhold til subgruppe analysene. Gruppene blir her så små, og er også som nevnt noe ujevnt fordelt mellom aktiv gruppe og placebo, at disse vanskelig kan tillegges vekt. Dette skulle være noe av det som skilte denne studien fra tidligere studier rundt tilskudd av fettsyrer til barn med AD/HD, det er derfor synd at nettopp denne analysen kommer til kort.

Frafallet i studien er 21 %. Disse er slik det virker av artikkelen tatt ut av studien og videre analyser. 21 % er såvidt over grensen for hva man kan godta av frafall, som gjerne regnes for en grense for akseptabelt<sup>29</sup>. Hvis vi derimot ser på frafallet er det interessant at det største frafallet faktisk forekom i placebogruppen (8 i periode 1 mot 3 i aktive gruppe) og var grunnet dårlig motivasjon og svelproblemer. Man kan spørre seg hvorfor dette var tilfellet, med flere hypotetiske spørsmål til svar: Var det vanskelig å blinde deltakere og foreldre f.eks pga smak av tablettene slik at noen trakk seg da de skjønte det var placebo? Var det mangelen på symptomreduksjon som gjorde at flere trakk seg fra placebo enn aktiv gruppe?

Selve tilskuddet hadde en omega3/omega6 ratio på ca 12:1, noe som er fornuftig ut fra at det er nettopp omega-3 som er den primære mangel og at noe av problemet ligger i en forskjøvet omega-3/omega-6 ratio (se tidligere i oppgaven).

Adelaide-studien<sup>27</sup>:

Studien av Sinn og Bryan<sup>27</sup> har et klart formulert formål og vurderer hvorvidt PUFA tilskudd (med eller uten multivitamin tilskudd) gir forbedring på CPRS-L og CTRS-L skala i forhold til placebo, om det er noen ekstra effekt av multivitamin og om placebo gruppen viser lignende effekt etter crossover ved 15 uker. Gruppene ble fordelt og var like mht alder, mens forskjellen mht helse-parameteret i placebo-gruppen, ble tatt høyde for i senere analyser. Det er ikke tatt hensyn til ulike komorbide tilstander. Flere studier indikerer at dette kan spille en rolle i hvilke barn som drar nytte av PUFA-tilskudd og ikke, og burde kanskje vært randomisert likt til de ulike gruppene<sup>28; 23</sup>. Det er derimot en styrke at det ikke er tatt med i beregningene/analysene pga at de ulike subgruppene blir for små til å kunne si noe konklusivt om forskjell i effekt av PUFA i de ulike gruppene. For multivitamin-tilskuddet var det ikke mulig å finne en placebo og det er noe uklart hvordan dette ble håndtert og om det hadde noen innvirkning på blindingen av deltakerne.

Frafallet er 34,7 %, dvs relativt høyt. Det var riktignok ingen signifikant forskjell i dropout i de aktive gruppene og i placebo-gruppen, men man fant at de som falt fra hadde høyere baseline score på Conners index enn de som fullførte. Dette kan skyldes flere ting som forfatterne også selv tar opp. Fettsyrer har sen turnover og langvarig behandling er nødvendig for å få en eventuell symptombedring. Hos barn med høy score på Conners index og mye symptomer, og også for foreldrene, kan dette være uakseptabelt lenge å vente, og barna kan være startet på sentralstimulerende midler. I disse tilfellene kan det også være dårlig compliance. Miljøfaktorer spiller en rolle i utformingen av AD/HD hos barnet, og uryddige forhold hjemme kan kanskje være et trekk hos de med mye symptomer som videre vil gi dårlig etterlevelse i en slik studie. Vi så at hos Richardson et al<sup>18</sup> ble det praktiske organisert noe annerledes og de fikk et helt annet og lavere frafall. Ytterligere data ble manglende i studien pga 22 tilfeller som ikke responderte på alle skalaer. Disse ble tatt hånd om ved at dersom 1-2 manglet, ble middelverdi applisert og dersom >3 manglet ble responseskjemaet tatt ut av analysen. Dette betyr at bare ca 50 % faktisk ble med i de endelige analysene, noe som må sies å være veldig lavt. Compliance er nøye registrert. Det er derimot ikke gjennomført styrkeberegninger på forhånd. Det er ikke rapportert om frafallet i noen tilfeller skyldes bivirkninger og dette er heller ikke aktivt registrert.

Signifikant symptombedring ble funnet på PUFA (med eller uten multivitamin) i forhold til placebo på CPRS scores cognitive problems/inattention, Conners AD/HD index, Conner global index: Restless-Impulsiv, begge DSM-IV symptoms subscales Inattentive og Hyperactive-Impulsive og Oppositional Behaviour i periode 1. Multivitamin ga ingen ekstra effekt, men det kompliserer bildet noe at dette ble gitt pga det jo tilfører en ekstra variabel og at her hadde man heller ingen god placebo. Var deltakerne som fikk multivitamin fortsatt blindet mht aktiv eller placebo gruppe? Dette er noe uklart. Siden man kan tenke seg at det er omgjøringen av ALA og LA som er noe av problemet hos disse barna, kan det også tenkes at nettopp mangel på vitaminer (kofaktorer) hos noen er noe av roten til problemet. Siden AD/HD har en multifaktoriell etiologi, er det usikkert om dette kan være en faktor hos noen og ikke andre. I periode 2 viste placebogruppen lignende effekt som aktiv gruppe i periode 1, men i tillegg effekt på Perfectionism og Social Problems; to skalaer hvor ikke aktiv gruppe i periode 1 hadde vist effekt (jfr Durham-studien<sup>18</sup>). Er disse sistnevnte symptomene mer en følge av de andre problemene enn en faktisk hjernesvikt? Hvorfor symptombedring kom på de to sistnevnte skalaer er uklart. Aktiv gruppe fra periode 1 viste ytterligere tegn til bedring i periode 2, nå også på Hyperactivity Subscale. Man kan spørre seg hvorfor effekt på hyperaktivitet først sees etter 30 uker. Kanskje er det slik at hyperaktiviteten bedres etter at konsentrasjonsproblemer og uoppmerksomhet gjør det pga at hyperaktivitet er en følge av at barna ikke føler de får med seg det som skjer rundt dem, det som undervises og gir dårlig mestringsfølelse. Når lesing og skriving går lettere, roer kanskje også hyperaktiviteten seg fordi hjernen bruker mindre energi på å henge med og barna dermed blir mindre rastløse og "aggressive".

At forfatterne ikke fant effekt på CTRS-L score har de selv gitt gode forklaringer på. I studien av Richardson et al<sup>18</sup> ser vi at lærerne er mer aktivt involvert og med kontinuitet og her måles effekten nettopp med CTRS-L score. Dette støtter argumentene til Sinn et al<sup>27</sup> om hvorfor de ikke fant effekt på CTRS-L.

Et SD på  $\geq 2$  på Conners index må regnes for å være på nivå med hva som klinisk vil gi en AD/HD-diagnose. 30-40 % av barna i periode 1 og 40-50 % av barna i periode 2 hadde en bedring på  $> 1$  SD på Conners index, noe som regnes for klinisk relevant.

Det er noe forskjellig gruppe av barn som er studert i de forskjellige studiene. Når det gjelder studien fra Australia<sup>27</sup> og Durham<sup>18</sup>, er det brukt Conners skala. Det problematiske med dette er at barn som er urolige av andre årsaker, f.eks angst, også vil kunne score høyt på denne skalaen. Studien fra Gøteborg<sup>28</sup> er i så måte bedre, i det den tar for seg barn med en klinisk stilt AD/HD-diagnose.

## Diskusjon

### Gutter vs jenter, AD/HD vs AD/HD Inattentive Type

Johnson et al viser en klinisk signifikant effekt av fettsyretilskudd på symptombedring hos barn med AD/HD, men ikke statistisk signifikant. Det beskrives at det er flest gutter som har fått effekt og at man så størst effekt blant de med uoppmerksom type, eller AD/HD Inattentive Type. Generelt har det vært vist i enkelte studier at det blant barn med AD/HD Inattentive Type er jevnere fordeling at gutter og jenter, enn AD/HD hvor det er flere gutter pr jente<sup>30</sup>. Nå er diagnostiseringen av jenters hyperaktivitet noe usikker pga at jenter ofte viser en annen type hyperaktivitet enn guttene<sup>31</sup>, men det interessante her er at dersom det er tilfellet at jenter oftere har AD/HD Inattentive Type, hvorfor var det da slik at Johnson et al<sup>28</sup> fant størst effekt blant guttene og blant barna med AD/HD Inattentive Type? Det var få jenter med i studien i forhold til gutter og i tillegg var jentene noe ujevnt fordelt, med flere i placebo enn aktiv gruppe, slik at det kan være nokså tilfeldig at kombinasjonen gutter og AD/HD Inattentive Type fikk størst effekt av fettsyretilskuddet. Richardson påpeker også i sin oversiktsartikkel<sup>5</sup> at uoppmerksom type ser ut til å respondere bedre.

### Komorbiditet

Komorbiditet er mer regelen enn unntaket hos barn med AD/HD. Sytti prosent har en eller flere tilleggslidelser<sup>4</sup>. Johnson et al<sup>28</sup> indikerer en større effekt blant barna med lese og skrivevansker, lærevansker, developmental coordination disorder (DCD) og autistiske symptomer. Det er kun lese/skrivevansker som faktisk har en signifikant forskjell mellom aktiv og placebo gruppe. Dessverre er utvalget for lite til allikevel å kunne konkludere noe sikkert mht til dette. I en artikkel av Voigt et al<sup>23</sup> som vurderes i de tre inkluderte oversiktsartiklene er all komorbiditet ekskludert fra studien, og her ble det heller ikke funnet noe effekt på symptomer på AD/HD av fettsyre-tilskudd. Dette peker i retning av at det kanskje er nettopp blant komorbiditene man bør begynne å lete etter hvilke barn som kan ha effekt av tilskudd og ikke. I studien av Voigt<sup>23</sup> er det kun brukt omega-3 tilskudd. Dette vil si at den manglende effekten også kan skyldes mangelen på omega-6 i tilskuddet og ikke ekskluderingen av komorbiditet. Studien fra Durham<sup>18</sup> bruker DCD som inklusjonsdiagnose for barna i studien. Effekten de ser hos barna i denne studien sammenholdt med effekten studien fra Gøteborg<sup>28</sup> finner hos subgruppen med DCD kan peke i retning av at dette er en subgruppe som kunne ha god nytte av PUFA-tilskudd, men studier med større grupper innen komorbiditet trengs. Man kan ikke konkludere ut fra Durham-studien<sup>18</sup> at barn med AD/HD og DCD som komorbiditet vil dra god nytte av PUFA-tilskudd, selv om det her er en stor gruppe med DCD, pga at disse barna ikke har en klinisk AD/HD diagnose. Verken studien fra Australia<sup>27</sup> eller Durham<sup>18</sup> tar for seg ulike resultater mht komorbiditet, men som nevnt er deltakerne i Durham en litt annen populasjon som sammenholdt med studien fra Gøteborg<sup>28</sup> kan gi en liten pekepinn om en subgruppe som kan være aktuell å teste spesielt. I Durham studien<sup>18</sup> sees effekt på lese/skrivevansker/evner. Kan det være en effekt hos de med slik komorbiditet? Også Ross et al<sup>17</sup> konkluderer etter å ha sett på flere studier på dette området med at PUFA tilskudd ikke har så mye for seg hos barn med bare AD/HD diagnose, men hos de med AD/HD-symptomer og DCD kan det være PUFA har bedre effekt enn placebo. Hovedretningen er ifølge Richardson<sup>5</sup> at fettsyre-tilskudd kan bedre atferd og læring hos noen



barn med dysleksi, dyspraksi og AD/HD. Hos Richardson og Puri i en artikkel fra 2002<sup>25</sup> var dysleksi primærdiagnosen. Barna hadde her ikke offisiell AD/HD diagnosen, men utviste en del symptomer. I denne studien ble det funnet effekt av fettsyre-tilskudd. Dette kan peke i retning av at symptomer kan være vel så nyttig som inklusjonskriterie framfor diagnoser når man skal lete etter de barna som har best effekt av omega-3 tilskudd.

Richardson<sup>5</sup> foreslår at stemningslidelser/angst kan være en komorbiditet ved AD/HD som responderer på omega-3 tilskudd. Blant de psykiatriske lidelsene er stemningslidelser blant de som virker som har størst effekt av omega-3. I både disse lidelsene og ved AD/HD er serotonerge og adrenerge signalsystemer involvert. Dette åpner for en felles forklaring og en hypotese om at barn med AD/HD og dette som komorbiditet kan ha nytte av omega-3 tilskudd. Disse barna er også blant dem som har lav respons på sentralstimulerende midler<sup>5</sup>. Det er derimot ingen respondere blant barna med komorbiditet angst og depresjon i studien av Johnson et al<sup>28</sup>.

### **Fettsyre-insuffisiens**

Et annet viktig moment når det gjelder hvilke barn som hjelpes av fettsyretilskudd og hvilke som ikke gjør det er statusen av umettede fettsyrer hos barna før studien starter<sup>12</sup>. Dersom barna ikke har fettsyre-insuffisiens i utgangspunktet, er det kanskje lite sannsynlig at de vil få effekt av tilskudd. Spørsmålet er om man må identifisere på forhånd hvem som faktisk har fettsyre-insuffisiens og hvem som ikke har det som Sinn og Bryan påpeker<sup>27</sup> for så å vurdere effekt av behandling i disse gruppene opp mot hverandre. Mye tyder på at barn med AD/HD hyppigere viser tegn som kan forklares av fettsyre-insuffisiens enn andre barn<sup>12;15</sup>, men gjelder dette alle? Siden etiologien bak AD/HD er multifaktoriell, kan det godt tenkes at også fettsyre statusen varierer mye og kanskje spiller forskjellig rolle som etiologi og i utforming hos de forskjellige barna. Man vet ikke hva forholdet mellom fettsyrenivå i plasma vs RBC eller fordeling i annet vev betyr klinisk. Kanskje er det mulig å finne et mønster; en sammenheng mellom nivå og type insuffisiens og klinikk, men dette er foreløpig ukjent. Syttifem prosent har effekt av tradisjonell medikamentell behandling. Er det de resterende 25 % som kan ha nytte av tilskudd, eller finner vi de som evt kan få effekt også blant de 75 %? Er fettsyre nivåene forskjellig hos de 75 og de 25 %? Richardson påpeker i sin oversiktsartikkel<sup>5</sup> at Stevens<sup>22</sup> nettopp valgte å se på fettsyre-nivå når de selekterte barn til sin studie. 75 % av responderne ble målt i etterkant å ha hatt fettsyreinsuffisiens. De hadde lav omega-3 nivå i plasma, men faktisk høyt i membraner. Dette støtter opp om at man trenger mer forskning rundt fordelingen av fettsyrene i blod og betydningen av dette og vi ser at dagens studier viser interessante funn som åpner for nye spørsmål og hensiktsmessige utforminger av senere studier.

### **Bivirkninger**

Vanlige bivirkninger av sentralstimulerende midler er kvalme, magesmerter, oppkast, nedsatt matlyst, hodepine, irritabilitet og innsovningsvansker, og også palpitasjoner, lett forhøyet puls og blodtrykk<sup>6</sup>. I vurderingen av om PUFA-tilskudd i noen tilfeller skal erstatte de tradisjonelle medikamentene må man se på både klinisk effekt av tilskudd versus medikamenter og på bivirkninger. Dersom den kliniske effekten er like god og PUFA gir færre bivirkninger, taler det til fordel for PUFA-tilskudd. Dersom PUFA har dårligere klinisk effekt enn medikamenter, men derimot vesentlig færre og mindre plagsomme bivirkninger, kan dette i noen tilfeller være et poeng for barna som plages mye av disse bivirkningene, altså dersom fordelene ved å slippe disse veier opp for ulempene i den reduserte kliniske effekten. Sinn et al<sup>27</sup> har ikke aktivt registrert bivirkninger, men nevner neseblødninger og kvalme. Richardson et al<sup>18</sup> rapporterer at ingen klagde over bivirkninger. Johnson et al<sup>28</sup> har mer aktivt registrert

dette og nevner dyspepsi, diare og mildt mage-ubehag. Det virker derfor som om bivirkningene er færre ved PUFA enn medikamenter. Da gjenstår det å vurdere den kliniske effekten opp mot medikamenter. Komorbiditet kan være indikasjon for økt effekt av fettsyrene<sup>28</sup> og barna med komorbide lidelser har også mer bivirkninger av vanlige medikamenter<sup>27</sup>, sånn at det kan tale for behandling med fettsyrer alene el som supplement hos denne subgruppen. Medisinsk sett er det ikke nødvendig med medisinsk tilsyn før nivået av tilskudd med fettsyrer kommer opp i over 3g/dag (bortsett fra ved antikoagulasjons-behandling)<sup>5</sup>.

### **Frafall**

Frafallet er relativt høyt i disse studiene. Dette kan sees i sammenheng med at tilskudd av PUFA som behandling betyr at man må vente lenge før man ser en evt effekt. Dette kan være for lenge for en del av barna med stor grad av symptomer og vil gi mye tapt tid i forhold til skolearbeid og å bli hengende etter. Kanskje er PUFA tilskudd bedre for de barna med lite symptomer, evt de som ikke helt når opp i score til å få en klinisk AD/HD-diagnose, jfr Richardson and Puri 2002<sup>25</sup>. Ross et al<sup>17</sup> konkluderer med at det kanskje er hos barna med AD/HD-symptomer og ikke klinisk diagnose at PUFA-tilskudd vil være nyttig. Vi ser jo også at det er de med høy score på Conners skala som faller fra i studien av Sinn et al<sup>27</sup>. Samtidig indikerer Durham-studien<sup>18</sup> at ved nøye organisering og oppfølging kan frafallet senkes og compliance være god.

### **Placebo**

Valget av placebo i disse studiene er ikke helt uproblematisk. Olivenolje inneholder i tillegg til oljesyre også linolsyre (omega-6) og alfa-linolen syre (omega-3). Palmeolje som er valgt i Adelaide-studien<sup>27</sup> inneholder i tillegg til palmitinsyre også oljesyre og linol syre (omega-6). Sammen med vitamin E kan oljesyre omdannes til det psykoaktive oleamide<sup>5</sup>. I studien av Stevens et al<sup>22</sup> økte også omega-3 nivået i placebogruppen. Nå peker kanskje forskningen på at det er omgjøringen og behandlingen i kroppen av de umettede fettsyrene som er problemet ved AD/HD, slik at man kan tenke seg at tilførsel av forløperne LA og ALA ikke har noen betydning. Bevisene er ikke entydige rundt dette og det er altså en viktig faktor i disse studiene å tenke på hva placeboen faktisk inneholder.

Dosen man får av omega-3 og omega-6 i disse oljene brukt som placebo er ikke på nivå med det aktiv gruppe får. Spørsmålet om hva som er riktig dose og sammensetning til disse barna er imidlertid ikke fullt ut besvart. Tidligere studier peker allikevel i retning av at det skal høyere doser enn hva barna får i placebo-tilskuddet til for å få effekt, i det mengden barna har fått som tilskudd øker fra studie til studie som kommer sammen med at effektene begynner å komme til syne. De første studiene på dette området<sup>20; 21</sup> brukte omega-6, men uten at effekt ble funnet. Voigt et al og Hirayama et al<sup>23; 24</sup> la til DHA, men fortsatt negativt utfall, mens Stevens et al<sup>22</sup> i tillegg hadde EPA 80 mg og oppnådde moderat effekt. I de siste studiene er nivået av EPA økt til 558 mg og DHA til 174 mg i tillegg til omega-6 fettsyre (GLA) og effekten ser ut til å bli bedre. Dette er i samme retning som effekt av umettede fettsyrer på andre psykiatriske diagnoser tenderer mot<sup>5</sup>. Ennå er kanskje ikke den ideelle sammensetningen funnet, og kanskje varierer den mellom kjønn, vekt, symptomnivå, komorbiditet og grad av fettsyre-insuffisiens.

## **PUFA-tilskudd vs medikamentell behandling**

Det er vanskelig å sammenligne effekt-størrelse for behandling med umettede fettsyrer direkte med medikamentell behandling. Både effektmål og populasjon er forskjellige i ulike studier og valget av behandlingsstrategi og hva man mener har best effekt er også avhengig av bivirkningsprofil. Mens studiene rundt medikamenter ofte tar for seg barn med klinisk AD/HD diagnose, er studiene rundt umettede fettsyrer ofte med en gruppe barn hvor ikke alle har en AD/HD diagnose og kanskje til og med andre diagnoser.

Ved medikamentell behandling regner man med en responsprosent på 75 %<sup>7</sup>. Effekten ved medisiner kommer raskt, er ofte over 50 % reduksjon i symptomer, og effekten ser ut å holde seg over tid<sup>7</sup>. Det er i en oversikts-artikkel fra 2006 ikke funnet noen signifikant forskjell mellom de vanligste medikamentelle behandlingene (metylphenidate hydrochloride, dexamfetamine sulphate og atomoxetine)<sup>32</sup>. Det er også tegn på at supplerende behandling med atferdsmodifiserende behandling kan ha god effekt og redusere nødvendig dose for medisiner. Dette peker mot at ulike behandlinger kan virke sammen og supplere hverandre i behandlingen av AD/HD. Dette åpner for interessante spørsmål som om behandling med fettsyrer kan tenkes å gi noen tilleggseffekt hos barna som behandles for AD/HD? Kan behovet og dosen medisin kanskje reduseres? Ved medikamentell behandling er det ofte at det beskrives effekt som en bryter, altså en meget rask effekt. Effekten ved behandling med umettede fettsyrer kommer sent pga fettsyrenes sene turnover. Dersom de to behandlingene skulle supplere hverandre, kunne man tenke seg at den medikamentelle dosen etter hvert kunne reduseres for da å se om effekten holdt seg ved hjelp av bruk av fettsyrer i tillegg. Særlig hos de som har mye bivirkninger av medikamentell behandling kan dette være aktuelt å tenke på. Det er som sagt ikke vist at det er farlig å kombinere vanlig medikamentell behandling og fettsyre-behandling<sup>5</sup>.

Durham-studien<sup>18</sup> angir en reduksjon på CTRS-L på >0,5 SD etter første periode hos barna med aktiv behandling og at 7 barn på aktiv behandling beveget seg ut av gruppen som klinisk faller innunder AD/HD-diagnosen. I Adelaide-studien<sup>27</sup> oppgis at 30-40 % av barna hadde effekt med forbedring på >1 SD på CPRS i periode 1, og 40-50 % i periode 2. Ved behandling med metylfenidat er det oppgitt i en studie av Zeiner et al<sup>33</sup> at 55 % av deltakerne i den studien hadde signifikant reduksjon av symptomer målt vha CTRS og 44 % klassifisert som "friske". Antallet respondere ser altså her ut til å være i samme nivå, men det er usikkert om det er brukt samme cut-off nivå for respondere og om symptombedringen er på samme nivå. Om man går ut i fra en responsrate på 75 %<sup>7</sup> som på medikamenter, kommer studiene med fettsyrer klart dårligere ut. Studien fra Adelaide<sup>27</sup> oppgir som nevnt en respons hos 40-50 % av deltakerne og studien fra Gøteborg<sup>28</sup> en respons hos 47 %. I studien fra Gøteborg<sup>28</sup> er det etter periode 2 en reduksjon på 7.82 på AD/HD-RS skala. To studier indikerer en reduksjon på AD/HD-RS skala ved medikamentell behandling i nivå 15-20<sup>34;35</sup>. Behandling med fettsyrer kommer da dårligere ut. Men man kan vanskelig sammenligne disse tallene direkte pga at populasjonene kanskje ikke er sammenlignbare, og man må evt også se på hvilket poengnivå på skalaen deltakerne startet på.

Noen av deltakerne i studiene som er vurdert i denne oppgaven har effekt av behandling med umettede fettsyrer på over 50 % symptomreduksjon<sup>28</sup> eller de bedres til et nivå utenfor klinisk AD/HD-diagnose<sup>18</sup>. Utfordringen er å finne ut hvordan man evt skal plukke ut de som har god effekt. Flere teorier om bl.a fettsyre-nivå i blod og grad av symptomer er diskutert tidligere i oppgaven.

I alle studiene med behandling med umettede fettsyrer for AD/HD ser det ut til at effekten fortsetter over 3 mnd mot 6 mnd. Hva skjer etter dette? Er det noe "tak"? Dette er interessant både mht tanken om å supplere medikamentell behandling med umettede fettsyrer og i forhold til at ytterligere forbedring ut over 4 uker er dårlig dokumentert for medikamentell behandling<sup>27;36</sup>.

## **Oppsummering:**

Det er de senere årene kommet flere interessante studier som tar for seg effekten av umettede fettsyrer på AD/HD og AD/HD-lignende symptomer. Ross et al<sup>17</sup> konkluderer i sin systematiske oversikt med at det ikke finnes noen signifikant forskjell på PUFA versus placebo, men mulig moderat effekt på oppmerksomhet og hyperaktivitet på DCD. To studier er kommet etter dette; en fra Adelaide<sup>27</sup> og en fra Gøteborg<sup>28</sup>. I disse studiene fant man signifikant bedring i aktiv gruppe versus placebo gruppe, men ikke på alle effektmål. Dette tyder på at med riktig sammensetning og mengde av omega-3 og omega-6 fettsyrer kan man se muligheter for klinisk effekt blant noen barn, selv om totalt sett er effekten av umettede fettsyrer for AD/HD foreløpig usikker. Noen av deltakerne i studiene som er vurdert i denne oppgaven har effekt av behandling med umettede fettsyrer på over 50% symptomreduksjon<sup>28</sup> eller de bedres til et nivå utenfor klinisk AD/HD-diagnose<sup>18</sup>. Utfordringen blir å finne de som har effekt og de som ikke har det. Flere mulige teorier rundt dette kommer fram ved gjennomgang av de ulike artiklene. Er det de med klinisk AD/HD-diagnose som har mest nytte, eller de som bare har "AD/HD-symptomer"? Studier tyder på at det er de sistnevnte som får best effekt. Studier tyder også på at komorbiditet kan være et element som spiller inne på hvem som får effekt og ikke, og da slik at de med komorbiditet DCD og lese-, og skrivevansker mulig har bedre effekt enn andre<sup>18;25;28</sup>. Noe annet er at man kanskje på forhånd må kartlegge om barna faktisk har en fettsyre-insuffisiens<sup>12</sup>.

Medikamentell behandling gir rask effekt og god effekt hos de fleste. De som har klinisk signifikant effekt av fettsyretilskudd, også kalt respondere, er færre i prosent av totalen enn ved medikamentell behandling og responsen kommer sent. Nivå av respons, grad av symptomreduksjon er vanskelig å sammenligne grunnet ulik populasjon og effektmål. Kanskje er det mer fornuftig å bruke PUFA som et tillegg til vanlig medikamentell behandling for så evt å prøve å trappe medisindosen ned? Dette er særlig aktuelt for barna som sliter med mye bivirkninger av medisinene. Blant de som ikke responderer på medikamentell behandling er også PUFA et alternativ som kan være verdt et forsøk. Det er også interessant å se om det er noe som kjennetegner disse som ikke responderer på medikamentell behandling som gruppe, bl.a i forhold til fettsyre-insuffisiens<sup>12;27</sup> og komorbiditet<sup>27</sup>.

Vi ser at dagens studier viser interessante funn som åpner for nye spørsmål og hensiktsmessige utforminger av senere studier selv om det ikke kan konkluderes med sikker effekt av PUFA på AD/HD på dette tidspunktet. Selv om effekten hos noen er klinisk relevant, er ikke den kliniske effekten på høyde med medikamentell behandling.

## Litteraturhenvisninger

1. Løvdok, T. Hva er ADHD? Historisk bilde av diagnose av hyperkinetiske forstyrrelser/ADHD og symptomer, frem til i dag. Bergen/Lysaker: ADHD Norge; 2003. [Lest 23.feb. 2008]. Available from <http://www.adhdnorge.no/index.asp?id=26083>
2. Zeiner P. ADHD – en oversikt. I: Zeiner P, red. Barn og unge med ADHD. Vollen: Tell Forlag, 2004: s. 18-71.
3. Bryhn G. Et nevropsykologisk perspektiv. I: Zeiner P, red. Barn og unge med ADHD. Vollen: Tell Forlag, 2004: s. 72-97.
4. Zeiner P. Komorbiditet ved ADHD. I: Zeiner P, red. Barn og unge med ADHD. Vollen: Tell Forlag, 2004: s. 98-113.
5. Richardson AJ. Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. Int Rev Psychiatry. 2006 Apr;18(2):155-72.
6. Veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD. Diagnostikk og behandling av hyperkinetisk forstyrrelse/attention deficit hyperactivity disorder (AD/HD) hos barn, ungdom og voksne. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2005. 40 s. (rev. 15.10.2007). [Lest 20. jul. 2009]. Available from: [http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00019/IS-1244NY1\\_19017a.pdf](http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00019/IS-1244NY1_19017a.pdf)
7. Zeiner P. Medikamentell behandling. I: Zeiner P, red. Barn og unge med ADHD. Vollen: Tell Forlag, 2004: s. 235-250.
8. Haag M. Essential fatty acids and the brain. Can J Psychiatry. 2003 Apr;48(3):195-203.
9. Ettinger, S. Macronutrients: carbohydrates, proteins and lipids. In: Krause's food, nutrition & diet therapy. [Ed. by] LK Mahan, Escoti-Stump S. Philadelphia: Saunders, 2004. (Chapter 3), page 50-58.
10. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Biomed Pharmacother. 2002 Oct;56(8):365-79.
11. Chalon S, Vancassel S, Zimmer L, Guilloteau D, Durand G. Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission. Lipids. 2001 Sep;36(9):937-44.
12. Richardson AJ, Puri BK. The potential role of fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2000 Jul Aug;63(1-2):79-87.
13. Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Am J Clin Nutr. 2000 Jan;71(1 Suppl):327S-30S.
14. Colquhoun I, Bunday S. A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children. Med Hypotheses. 1981 May;7(5):673-9.
15. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, Burgess JR. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. Am J Clin Nutr. 1995 Oct;62(4):761-8.
16. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Sjekklister – kunnskapsoppsummering. Oslo 2008. [Lest 23. feb. 2008]. Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/verkt%C3%B8y/2031.cms>
17. Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? Lipids Health Dis. 2007 Sep 18;6:21.

18. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1360-6.
19. Hjelkrem K. Is eye-q a good supplementation for children with attention deficit/hyperactivity disorder? Midterm paper ERN 3120. Oslo: University of Oslo, Faculty of Medicine, department of nutrition. March 2005.
20. Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH. The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol*. 1987 Mar;15(1):75-90.
21. Arnold LE, Kleykamp D, Votolato NA, Taylor WA, Kontras SB, Tobin K. Gamma linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine. *Biol Psychiatry*. 1989 Jan 15;25(2):222-8.
22. Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, Zentall SS, Arnold LE, Burgess JR. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids*. 2003 Oct;38(10):1007-21.
23. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2001 Aug;139(2):189-96.
24. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder – a placebo controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Mar;58(3):467-73.
25. Richardson AJ, Puri BK. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002 Feb;26(2):233-9.
26. Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry*. 2007 Feb 15;61(4):551-3.
27. Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *J Dev Behav Pediatr*. 2007 Apr;28(2):82-91.
28. Johnson M, Ostlund S, Fransson G, Kadesjö B, Gillberg C. Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J Atten Disord*. 2009 Mar;12(5):394-401.
29. Bjørndal A, Flottorp S, Klovning A. Kunnskapshåndtering i medisin og helsefag. 2.utgave. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag, 2007.
30. Øgrim G. ADD – hva kjennetegner de rolige, ukonsentrerte? I: Zeiner P, red. Barn og unge med ADHD. Vollen: Tell Forlag, 2004: s. 142-160.
31. Langlete B. Jenter med ADHD. I: Zeiner P, red. Barn og unge med ADHD. Vollen: Tell Forlag, 2004: s. 114-129.
32. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, Golder S, Taylor E, Drummond M, Riemsma R. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess*. 2006 Jul;10(23):iii-iv, xiii-146.
33. Zeiner P., Bryhn G., Bjercke C., Truyen K., Strand G. (1999). Response to Methylphenidate in Boys with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Acta Pædiatrica*, 88, 298-303.

34. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, Spencer T; Atomoxetine AD/HD Study Group. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):E83.
35. Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett RS. Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Adv Ther*. 2005 Sep-Oct;22(5):498-512.
36. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ*. 2001 Nov 27;165(11):1475-88.
37. Jones, JH, Kubow, S. Lipids, sterols and their metabolites. I: Shils, M, Shike, M, Ross, AC, Caballero, B, Cousins, RJ, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. (Chapter 5), page 114-117.
38. McNamara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006 Oct-Nov;75(4-5):329-49.